

[First Hit](#)[Search Forms Set](#)[Search Results](#) [Generate Collection](#) [Print](#)[Help](#)[User Searches](#)[Preferences](#) L15. Entry 1 of 1

File: JPAB

Jan 8, 1993

[Logout](#)

PUB-NO: JP405000949A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 05000949 A

TITLE: KIDNEY FUNCTION IMPROVING AND KIDNEY PROTECTING AGENT

PUBN-DATE: January 8, 1993

## INVENTOR-INFORMATION:

NAME COUNTRY

MITA, SHIRO

NAKADA, KATSUHIKO

## ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME COUNTRY

SANTEN PHARMACEUT CO LTD

DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

APPL-NO: JP03186420

APPL-DATE: July 25, 1991

INT-CL (IPC): A61K 31/54; C07D 279/16

## ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain a kidney furiction improving agent for kidney failure caused by nephritis, diabetic nephropathy, obstructive nephropathy, etc., and a kidney protecting agent effective for preventing nephropathy and maintaining the function of transplanted kidney in renal transplantation by using a specific benzothiazine derivative as an active component.

CONSTITUTION: The objective kidney function improving and kidney protecting agent contains, as an active component, a benzothiazine derivative of formula (R1 is H, alkyl, halogen, nitro, OH, alkoxy, alkanoyloxy, etc.; R2 is H, alkyl, etc.; R3 is H, alkyl, OH, alkoxy, halogen, amino, etc.; R4 is H or alkyl; A and B are alkylene; (n) is 3 or 4) [e.g. (+)-(R)-3,4-dihydro-2-[5-methoxy-2-[3-(N-methyl-N-[2-[(3,4-methylenedioxy)-phenoxy]ethyl]amino]propoxy]phenyl]-4-methyl-3-oxo-2H-1,4-benzothiazine fumarate].

COPYRIGHT: (C)1993, JPO&amp;Japio

BEST AVAILABLE COPY

AQ

h e b b g e e e f c e

e ge

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-949

(43) 公開日 平成5年(1993)1月8日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>  
A 61 K 31/54  
C 07 D 279/16

識別記号 ACV  
序内整理番号 7252-4C  
8314-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1(全3頁)

(21) 出願番号 特願平3-186420  
(22) 出願日 平成3年(1991)7月25日  
(31) 優先権主張番号 特願平3-5816  
(32) 優先日 平3(1991)1月22日  
(33) 優先権主張国 日本 (JP)

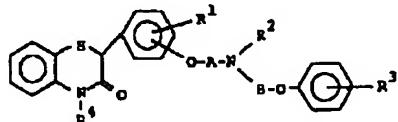
(71) 出願人 000177634  
参天製薬株式会社  
大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号  
(71) 出願人 000002831  
第一製薬株式会社  
東京都中央区日本橋3丁目14番10号  
(72) 発明者 三田 四郎  
兵庫県芦屋市東山町7丁目26番304号  
(72) 発明者 中田 勝彦  
奈良県桜井市大字箸中1165番地  
(74) 代理人 弁理士 中村 稔 (外8名)

(54) 【発明の名称】 腎機能改善および腎保護剤

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 (+)- (R)-3, 4-ジヒドロ-2-[5-メトキシ-2-[3-[N-メチル-N-[2-[3, 4-メチレンジオキシ]フェノキシ]エチル]アミノ]プロポキシ]フェニル]-4-メチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン(式(I)) : R<sup>1</sup>=5-OCH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup>=3, 4-OCH<sub>2</sub>O-; A=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; B=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; O-Aの結合位置=2-) フマル酸塩などのベンゾチアジン誘導体を含有する腎機能改善ならびに腎保護剤。

【効果】 血清中の尿素窒素やクレアチニン量を減少させることができるので、腎炎、糖尿病性腎症、閉塞性腎症等の腎機能障害の改善ならびに腎機能障害の予防に有効。



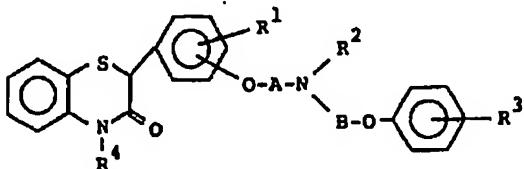
(1)

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)で示される化合物またはその塩類を有効成分とする腎機能改善ならびに腎保護剤。

【化1】



(I)

[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基または低級アルコキカルボニル基から選択される1個または複数の基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基または炭素数3～6個のシクロアルキル基を意味し、R<sup>3</sup>は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキレンジオキシ基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基または低級アルコキカルボニルオキシ基から選択される1個または複数の基または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-を示し、R<sup>4</sup>は水素原子または低級アルキル基を示し、AおよびBは同一かまたは異なって1～6個の炭素原子を有する低級アルキレン基を意味し、nは3または4を示す。]

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はベンゾチアジン誘導体を有効成分とする腎機能改善ならびに腎保護剤に関する。

【0002】

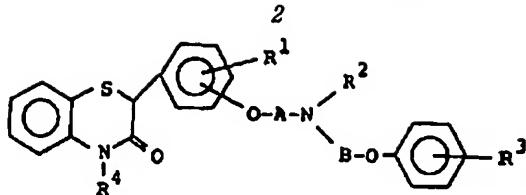
【従来技術、発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】特開昭62-123181号公報には2-フェニル-3-オキソ-2H-1,4-ベンゾチアジン誘導体が高血圧、血栓症や不整脈等の治療剤として有用であることが示されている。しかしながら、これらの化合物の腎臓に対する作用については知られておらず、この分野への応用を検討する必要があった。

【0003】そこで、本発明者等はこれらの化合物が腎臓に対してどのような作用を有するかについて検討した結果、腎機能改善ならびに腎保護効果を有することを見い出した。

【0004】【発明の構成】本発明は下記一般式(I)で示される化合物またはその塩類(以下本化合物とする)を有効成分とする腎機能改善ならびに腎保護剤に関する。

【0005】

2



(I)

【0006】[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基または低級アルコキカルボニル基から選択される1個または複数の基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基または炭素数3～6個のシクロアルキル基を意味し、R<sup>3</sup>は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキレンジオキシ基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基または低級アルコキカルボニルオキシ基から選択される1個または複数の基または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-を示し、R<sup>4</sup>は水素原子または低級アルキル基を示し、AおよびBは同一かまたは異なって1～6個の炭素原子を有する低級アルキレン基を意味し、nは3または4を示す。]

【0007】上記で規定した基をさらに詳しく説明すると、低級アルキル基とはメチル基、エチル基、プロピル基、ヘキシル基等の1～6個の炭素原子を有するアルキル基を示し、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素等を示し、低級アルコキシ基とはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ヘキシルオキシ基等の1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基を示し、低級アルカノイルオキシ基とはアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基等の1～6個の炭素原子を有するアルカノイルオキシ基を示し、低級アルキレンジオキシ基とはメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基等の2個の酸素原子の間に1～6個の炭素原子を有するアルキレン基が存在する基を示し、低級アルカノイル基とはアセチル基、プロピオニル基、ヘキサノイル基等の1～6個の炭素原子を有するアルカノイル基を示す。

【0008】本化合物における塩類としては医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩などが挙げられる。また、本化合物の中には立体異性体が存在するが、これらはいずれも本発明に包含される。

【0009】腎機能障害とは、例えば腎炎、糖尿病性腎症、閉塞性腎症等最終的には腎不全を起こし腎としての機能を果さなくなる障害である。腎機能障害への本化合物の有用性を調べるために、ラット腎虚血-再灌流による

50 急性腎不全モデルに対する効果を検討した。詳細なデー

タについては薬理試験の項で述べるが、本化合物を投与したものはコントロールと比較して、腎不全の指標である血清中の尿素窒素やクレアチニン量が明らかに減少しており、本化合物が腎機能改善剤となることが明らかとなつた。

【0010】また、この結果は本化合物を投与しておらず腎機能を維持し、腎保護効果を有することを示している。この腎保護効果は、腎障害の予防のみでなく腎移植における移植腎の機能を維持できることも示すものである。

【0011】本発明における本化合物の投与量は治療効果の発揮できるものであればよく、1日当たりの投与量が1～1000mgのものが好ましいが、症状、年齢、剤型等によって適宜変更すればよい。本化合物の投与は経口、非経口のどちらでもよく、剤型としては錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、経皮吸収剤などが挙げられ、例えば特開昭62-123181号公報に開示されている製剤を用いることができる。

【0012】

【発明の効果】薬理試験の項で示されたように、本化合物は血清中の尿素窒素やクレアチニン量を減少させており、腎機能改善ならびに腎保護剤として有用なものである。

【0013】

【実施例】

薬理試験

\*腎機能障害に対する薬物の有用性を調べるものとして、腎虚血-再灌流によって誘発した急性腎不全モデルのラットに投与する方法が知られている。(Lothar H. et al., The Journal of Urology, 134, 1251 (1985)) そこで、本化合物の代表例として (+)-  
(R)-3,4-ジヒドロ-2-[5-メトキシ-2-[3-[N-メチル-N-[2-[(3,4-メチレンジオキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]プロポキシ]フェニル]-4-メチル-3-オキソ-2H-1,4-  
10 ベンゾチアジン フマル酸塩(以下化合物1とする)を用いてその効果を調べた。

#### 【0014】実験方法

前述のLothar H. らの方法に準じ、以下のように実験を行なった。すなわち、麻酔下でWistar/ST系雄性ラット(1群7匹)の右腎を摘出した。次に、左腎の動脈と静脈にディスポクリップをかけて血流を完全に遮断し、60分後にクリップを外して血流を再開させた。化合物1は虚血開始2時間前に0.5%メチルセルロース溶液に溶解して投与した。コントロールには薬物を含まない0.5%メチルセルロース溶液のみを投与した。

【0015】虚血後2日目と3日目に採血を行ない、血清中の尿素窒素とクレアチニンの量を測定した。上記実験により得られた結果のうち、虚血後2日目の血清中の尿素窒素の量を表1に、虚血3日目の血清中のクレアチニン量を表2に示す。

\* 【0016】

表1 虚血後2日目の血清中の尿素窒素の量

尿素窒素量 (mg/dl)	
コントロール	64.00
化合物1 25mg/Kg 投与群	41.74
化合物1 50mg/Kg 投与群	26.33

【0017】

表2 虚血後3日目の血清中のクレアチニンの量

クレアチニン量 (μg/ml)	
コントロール	15.82
化合物1 25mg/Kg 投与群	12.35
化合物1 50mg/Kg 投与群	10.58

【0018】表に示されるように、本化合物を投与したものはコントロールと比較して明らかに血清中の尿素窒

素量、クレアチニン量が減少しており、また投与量の増加により効果が増大することがわかった。